

Pedro José Tomaselli

**Normalização Forçada: Estudo de caso-controle em pacientes em
acompanhamento ambulatorial na Clínica Interdisciplinar de
Epilepsia do Estado de Santa Catarina durante 17 anos**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a conclusão
do Curso de Graduação em Medicina.**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2006

Pedro José Tomaselli

**Normalização Forçada: Estudo de caso-controle em pacientes em
acompanhamento ambulatorial na Clínica Interdisciplinar de
Epilepsia do Estado de Santa Catarina durante 17 anos**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a conclusão
do Curso de Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Dr. Maurício José Pereima

Orientador: Dr. Paulo César Trevisol-Bittencourt

Co-orientador: Dr. Antônio Carlos Estima Marasciulo

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2006

À minha família, meus pais Pedro e Marli Tomaselli que me ensinaram as mais diversas e sinceras formas de amar, meus irmãos Luis, Edemilson e Anderson que me fizeram crer nesses sentimentos.

AGRADECIMENTOS

A meus pais, Pedro e Marli, que sacrificaram parte de suas juventudes para dar a mim e a meus irmãos as oportunidades que não tiveram, sou eternamente grato por permitirem que meu sonho se concretizasse. Ao meu irmão Luis, com o qual vivi parte de minha vida acadêmica e a quem tenho até hoje como exemplo de caráter, esforço e dedicação. Ao meu irmão Edemilson que mesmo longe sempre esteve a meu lado com sua genialidade e seu bom humor. A meu irmão Anderson o qual muito me apóia em todas as minhas decisões, muito me auxilia e nem sempre o agradeço da maneira que merece. Ao Rafael Paulista, que se fez presente em todos os momentos importantes de nossa graduação bons e ruins; meu amigo, minha dupla de internato meu irmão. Agradeço por sua ajuda na coleta de dados. Rezo que todas as nossas conversas, todos os nossos abraços, todos os conselhos, todas as risadas fiquem registrados em minha mente.

A minha metadinha, meu grande amor Carolina Luisa dos Santos Vieira, pela compreensão nos momentos em que me fiz ausente, pelo carinho, pela alegria e pelo constante apoio. Nada me dá maior felicidade que estar a seu lado. Evidentemente, agradeço também por ter feito a revisão desse trabalho madrugada adentro, pelas sugestões e por ter corrigido meu português ruim.

Ao meu brilhante orientador, Dr. Paulo César Trevisol-Bittencourt, com quem me orgulho de ter criado uma relação de pai e filho. A quem procurei diversas vezes, em momentos de certeza e incerteza. Agradeço pelas lições que comigo compartilhou sem nada, ou pouco, obter em troca. Agradeço a quem influenciou decisivamente em minha escolha profissional. Vi nele o maior dom que há na arte de ser “curandeiro” – A Paixão.

Ao meu co-orientador, Dr. Antônio Carlos Estima Marasciulo, que cedeu generosamente seu tempo, seu saber e sua paciência; quem prazerosamente auxiliou-me na organização e análise do trabalho e acabou por instigar em mim a curiosidade científica.

Ao meu mestre e amigo Dr. Li Shi Min, com quem tenho a honra de trabalhar e apreender, agradeço por ter coerentemente avaliado esse trabalho e por compartilhar sua sabedoria.

Ao Dr. João Harold Bertelli, responsável pela introdução da eletroencefalografia em nosso estado, pioneiro entre nós na defesa de uma abordagem mais racional e científica dos sofrendores de epilepsia. Foram seus os laudos da grande maioria dos EEG analisados nesse trabalho; que a história não o deixe esquecer.

Aos cavalheiros que se reúnem para o bajulado “Jantar dos homens”.

A todos meus colegas da Turma Medicina 2000-2, dos quais espero guardar na lembrança apenas aquilo que foi bom, em especial: Ana Heloísa, Anderson Morango, Carlos Leitão, Ivens Bufinha, Jeremias, Joana, Kênia, Maria Emília, Rafael Locks, Rafael Barata Elias, Roberto Rosa Choque, Thiago e William Gaúcho.

Ainda mais especial, minha grande família do peito: meu irmão Adrian Cavanha, com quem viajei o Brasil todo e criei laços de fidelidade; Andrei Pombinho Queiroz, com quem aprendi a ser muito mais feliz; Eduardo Coelho, a quem devo minha felicidade completa; João Arthur, um ser humano na forma de poeta, dono de uma bondade espontânea e cativante; Juliano Beíçola Piau um produto que importamos do nordeste para enriquecer nossa terra com sua alegria de viver; ao engenheiro Kefas, que a muito não vejo e ao supracitado Paulistinha. A esses agradeço o companheirismo, a cumplicidade e o compromisso. Poderiam viver outras cem vezes, mas nenhuma seria tão boa, e deixaria tanta saudade sem eles.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
SUMÁRIO.....	v
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	vii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
3 OBJETIVOS.....	7
3.1 Objetivo geral.....	7
3.2 Objetivos específicos.....	7
4 MÉTODOS.....	8
4.1 Delineamento da pesquisa.....	8
4.2 Pacientes.....	8
4.2.1.1 Critérios de inclusão.....	8
4.2.1.2 Critérios de exclusão.....	9
4.2.2 Grupo com NF.....	9
4.2.3 Grupo com epilepsia (controle).....	10
4.3 Análise documental.....	10
4.4 Análise estatística.....	11
4.5 Aspectos éticos.....	11
5 RESULTADOS.....	12
5.1 Características clínicas.....	12
5.2 Alterações psiquiátricas.....	16
5.3 Tipo de Crise.....	16
5.4 Síndrome epiléptica e zona epileptogênica.....	17
5.5 Exames complementares e prováveis etiologia das epilepsias.....	18
5.6 DAE em uso.....	20

6 DISCUSSÃO.....	21
7 CONCLUSÕES.....	28
8 NORMAS ADOTADAS.....	29
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
APÊNDICE 1.....	32
APÊNDICE II.....	33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
Brev.	Breve
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CIESC	Centro Interdisciplinar de Epilepsia de Santa Catarina
D	Direita
DAE	Droga anti-epilética
DP	Desvio Padrão
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
E	Esquerda
ECT	Eletroconvulsoterapia
EEG	Eletroencefalograma
ELT	Epilepsia do lobo temporal
EMH	Esclerose Mesial Hipocampal
EMT	Esclerose Mesial Temporal
Epis.	Episódio
F	Feminino
FC	Focal Criptogênica
FI	Focal Idiopática
FS	Focal Sintomática
GABA	Ácido gama aminobutírico
GC	Generalizada Criptogênica
GI	Generalizada Idiopática
GS	Generalizada Sintomática
HU	Hospital Universitário
ILAE	Liga Internacional Contra Epilepsia
MAV	Má Formação Artério Venosa
M	Masculino
MG	Mioclônica Generalizada
NCC	Neurocisticercose
NF	Normalização Forçada

PC	Parcial Complexa
PCGS	Parcial Complexa com Generalização Secundária
PS	Parcial Simples
PSGS	Parcial Simples com Generalização Secundária
Psic.	Psicótico
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SE	Status Epiléptico
T	Transtorno
TC	Tomografia Computadorizada
TCE	Traumatismo Crânio Encefálico
TCG	Tônico Clônica Generalizada
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com NF.....	13
Tabela 2. Características clínicas dos pacientes com NF. (continuação).....	14
Tabela 3. Classificação do tipo de crises convulsivas mais freqüentes de acordo com ILAE..	17
Tabela 4. Diagnóstico sindrômico dos grupos de acordo com classificação proposta pela ILAE.....	17
Tabela 5. Atividade elétrica registrada no EEG prévio a NF.....	19

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Procedência dos pacientes em acompanhamento por epilepsia no CIESC incluídos no estudo.....	12
Figura 2. Distribuição do sexo entre os grupos.....	12
Figura 3. História prévia de status epilépticus.....	15
Figura 4. História familiar de epilepsia entre os grupos.....	15
Figura 5. História de crise convulsiva febril durante infância.....	16
Figura 6. Distribuição da lateralização da zona epileptiforme de acordo com a dominância...	18
Figura 7. Provável etiologia das epilepsias em ambos os grupos.....	19

RESUMO

Objetivos: Determinar a prevalência do fenômeno de normalização forçada (NF) em pacientes em acompanhamento por Epilepsia; buscar possíveis fatores de risco.

Métodos: Estudo do tipo caso-controle com pessoas que apresentaram NF (18) comparando seus achados a um grupo controle sem NF (54) selecionados de acordo com o sexo e a idade, na proporção de 1:3. Os transtornos psiquiátricos foram diagnosticados de acordo com os critérios propostos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). Crises epiléticas e o diagnóstico sindrômico foram classificados de acordo com o proposto pela Comissão para Classificação e Terminologia da Liga internacional Contra Epilepsia (ILAE).

Resultados: Dentre 1617 pacientes avaliados, 18 (1,1%) apresentaram NF. A média de idade para o início da epilepsia foi de $12,4 \pm 8,19$ no grupo controle, e $9,3 \pm 6,64$ no grupo com NF, não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Ambos, história familiar para epilepsia e história de status epilético não tiveram significância ($p > 0,05$). A média de idade para apresentação de NF foi $34,4 \pm 6,6$, após $25,1 \pm 5,6$ anos desde a primeira crise. Sete pacientes com NF e nove sem tiveram história de crise convulsiva febril na infância ($p = 0,058$, $OR = 3,1$). O diagnóstico de epilepsia do lobo temporal (ELT) dominante associado à história de crise febril aumenta o risco de desenvolver NF ($p < 0,05$; $OR = 3,65$).

Conclusões: Nenhuma teoria explica satisfatoriamente a NF. Entretanto, crise convulsiva febril e ELT dominante parecem ser fatores de risco. Talvez, ambas estejam geneticamente conectados.

ABSTRACT

Purpose: To determine the prevalence of the forced normalization phenomena (FN) in outpatient clinic for epilepsy; looking for any predisposing factor.

Methods: A case-control study of epileptic persons that present the FN (18) comparing with an epilepsy group without FN (control, 54 patients) selected according age and sex, in the 1:3 proportion. The psychoses and mood disorder were diagnosed according to criteria in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Epileptic seizures and epileptic syndromes were classified according to the proposed by the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE).

Results: From 1617 epileptic patients assessed, 18 (1,1%) presented FN. The mean age of the epilepsy onset was $12,4 \pm 8,19$ years in the control group, and $9,3 \pm 6,64$ in the FN one, there was no statistical significance ($p > 0,05$). Both, the family history of epilepsy and status epileptic history didn't have too ($p > 0,05$). The average age for presenting FN was $34,4 \pm 6,6$ years, after around $25,1 \pm 5,6$ years since the first seizure. Seven patients in the FN group and nine in the control had a febrile convulsive in childhood ($p = 0,058$, $OR = 3,1$). The dominant temporal lobe epilepsy (TLE) in association with febrile convulsive history increase the risk ($p < 0,05$; $p = 0,034$; $OR = 3,65$).

Conclusions: There is no reasonable theory to explain the FN phenomena showed by some persons suffering from epilepsy. However our findings suggest febrile convulsion and dominant TLE as possible predisposing agents. Maybe, both are genetically connected.

1 INTRODUÇÃO

De origem grega, a palavra epilepsia, *επλμεν* (*epi* = em cima e *lepsem* = abater), significa fulminar, abater com surpresa, ser atacado, algo que vem de cima e abate o indivíduo.¹ A crise epiléptica é definida como a consequência de uma disfunção fisiológica temporária do cérebro, causada por uma descarga elétrica hipsincrônica, anormal e autolimitada de neurônios predominantemente corticais. Essa descarga neuronal paroxística pode se originar de qualquer estrutura ou território cerebral, logo suas manifestações fornecem indícios clínicos específicos para cada tipo de crise de acordo com a área cortical em que o transtorno se origina.

A epilepsia é um distúrbio crônico da bioeletrogênese cerebral, caracterizada pela recorrência de tais crises.² Forma uma síndrome complexa variada, cujas manifestações incluem regressão cognitiva, convulsões e transtornos psiquiátricos, tendo uma gama enorme de crises epilépticas como elemento comum.³ Pessoas com epilepsia parecem ser particularmente susceptíveis a certos transtornos psiquiátricos, os quais são comumente chamados de psicoses epilépticas:⁴ transtornos psicóticos com fenomenologia distinta, na qual os mecanismos etiopatogênicos parecem estar intimamente relacionados às crises.⁵ As complicações psiquiátricas são múltiplas e resultam de uma complexa interação entre fatores ambientais, endógenos, genéticos e terapêuticos.⁶ Transtornos psiquiátricos, a exemplo dos transtornos afetivos e de humor, não são raros em pacientes com epilepsia.^{7, 8, 9}

Estudos recentes sugerem a existência do que se convencionou chamar de relação bidirecional, na qual pessoas com epilepsia apresentam maior chance de desenvolver alterações psiquiátricas do que a população geral, mesmo antes do início das crises.⁶ Hipócrates foi o primeiro a descrever essa relação, referindo-se a epilepsia e depressão – “melancólico comumente se transforma em epiléptico e epiléptico em melancólico; o que determina a preferência é a direção da doença. Se ela vai para o corpo, epilepsia, se ela sobe para a inteligência, melancolia”.⁶ Contudo, somente no século XIX a associação entre epilepsia e alterações psiquiátricas passou a ser estudada.^{10, 11} Embora controverso, o suposto antagonismo entre epilepsia e, por exemplo, esquizofrenia resultou na introdução da

eletroconvulsoterapia (ECT) no tratamento das psicoses, na primeira metade do século passado, pelo neurologista búlgaro Ladislav Joseph von Meduna.^{12, 13, 14}

O advento da eletroencefalografia (EEG) gerou mudanças significativas na investigação das epilepsias, aumentando novamente o interesse na relação entre epilepsia e transtornos mentais com bases eletroencefalográficas. Várias classificações para as psicoses das epilepsias, incluindo padrões de EEG, foram propostas, no entanto todas carecem de serem melhoradas. A mais utilizada é a que classifica as manifestações neuropsiquiátricas específicas das epilepsias de acordo com sua relação temporal com as crises:¹⁵

Pré-ictais – antes de ocorrer o momento da crise epiléptica propriamente dita;

Ictais – ocorrendo no momento da crise epiléptica propriamente dita;

Pós-ictais – manifestações que se seguem ao término da crise epiléptica, na prática se admitindo que tenham uma duração de no máximo 48 horas; e

Interictais – manifestações que ocorrem entre o término do período pós-ictal e o início da próxima crise.^{1, 6, 15}

O fenômeno de normalização forçada (NF), é um fenômeno bem conhecido de psicose interictal aguda acompanhada pelo controle das crises.^{3, 6} Foi primeiramente descrito no ano de 1953 pelo neuropsiquiatra suíço Heinrich Landolt, consiste num dos transtornos psicóticos encontrados durante o tratamento das epilepsias.^{16, 17} Landolt descreveu um grupo de pacientes com epilepsia de difícil controle que apresentou episódios de psicose associados à remissão de suas crises e ao desaparecimento da atividade epileptiforme em seus EEGs ou a melhora do EEG quando comparado aos achados anteriores e subseqüentes.¹⁷ A esse fenômeno deu o nome de NF. Tellenbach introduziu o termo psicose alternativa ao fenômeno clínico relativo a transtornos psicóticos e crises epiléticas, porém, ao contrário de Landolt, sua definição independe de alteração no EEG, ou seja, com ou sem normalização eletroencefalográfica.^{14, 18, 19}

A NF mostra-se, portanto, como um tipo de psicose interictal, definida clinicamente por sua ocorrência em associação a cessação abrupta das crises de epilepsia com concomitante desaparecimento de atividade epilética no EEG previamente alterado.^{3, 20, 21} Sua remissão ocorre junto ao ressurgimento das anormalidades no EEG e ao reaparecimento das crises epiléticas. Essa relação inversa entre controle das crises e manifestações psiquiátricas faz com que ambas sejam excludentes e antagônicas.⁶

Há poucos estudos epidemiológicos sobre as comorbidades psiquiátricas em epilepsia. Alguns sugerem que as psicoses da epilepsia sejam indistinguíveis das formas de manifestação psicóticas clássicas na população geral, todavia sua apresentação é em geral

caracterizada por menor severidade e melhor resposta terapêutica,⁶ como, por exemplo, as delusões e as alucinações que no paciente com epilepsia são geralmente empaticas – o paciente permanece no nosso mundo.⁶ Uma crítica que tem sido considerada em estudos recentes refere-se ao uso de instrumentos geralmente utilizados para transtornos mentais gerais ao invés de instrumentos específicos às epilepsias. Infelizmente, instrumentos como o Inventário Neurocomportamental para Epilepsia (*Neurobehavioral Inventory for Epilepsy* modificado da versão da escala de Bear-Fedio),¹⁵ desenvolvido especificamente para epilepsia, ainda não foi submetido a testes psicométricos rigorosos, o que acaba por levar a uma superestimação dos transtornos psiquiátricos em epilepsia quando comparados a outros grupos.¹⁵ Em diversos estudos, o uso de instrumentos inapropriados com baixa especificidade às alterações neuropsiquiátricas em epilepsia cria uma diferença significativa na prevalência, superestimando esses valores.

Devido a sua rara incidência a NF não tem sido frequentemente citada em investigações clínicas.²² Já a epilepsia é uma síndrome neurológica comum, com alta prevalência mundial, estimada entre 0,4 a 2% da população geral.² Países em desenvolvimento apresentam taxas mais elevadas, como, por exemplo, o Brasil, que não possui estudos epidemiológicos adequados considerando as diferentes regiões sócio-econômicas; supõem-se 1 a 2 % da população geral.² A psicose de normalização tem baixa prevalência, estimada em 1% das pessoas com epilepsia acompanhadas ambulatorialmente.¹⁶

Manifesta-se, a NF, principalmente por psicose paranóide, alucinações auditivas, inquietação, tristeza e sintomas pré-motóricos, como insônia, irritabilidade, medo e ansiedade,^{23, 24} sem alteração da consciência.¹⁶ Observações recentes têm sugerido que esse fenômeno não está restrito somente aos episódios psicóticos e transtornos de comportamento, mas também aos transtornos de humor, como episódios depressivo maior.¹⁶

Este é um estudo pioneiro em nosso país, que investiga características clínico-epidemiológicas deste transtorno em uma clínica terciária para atendimento de pessoas sofredoras de epilepsia.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A fisiopatologia do fenômeno de NF permanece incerta. Diversas hipóteses sobre o antagonismo entre epilepsia e os transtornos psiquiátricos têm sido sugeridas. Wolf propôs vários mecanismos que podem mostrar o desenvolvimento de NF.¹⁴ Segundo suas observações, parece que na normalização paradoxal, termo o qual prefere, a epilepsia permanece ativa, porém restrita a região subcortical, ao mesmo tempo em que há a ativação de processos inibitórios correspondentes às regiões epileptogênicas. Este último leva à insônia, hipervigilância e disforia. Dessa forma, pode haver propagação de descargas epileptiformes por vias não usuais.²⁵ Nesse momento as alterações psiquiátricas são iminentes, mas sua manifestação dependerá de diversos fatores, que incluem os supostos fatores de risco para psicoses – história pregressa, personalidade, meio social e situação de vida.¹⁴

Também tem sido postulado que a NF não seja a manifestação da supressão das crises, mas sim o reflexo das alterações eletrofisiológicas epileptiformes na amígdala ou hipocampo concomitantes a uma depressão ou supressão nas derivações neocorticais, que ocorrem no cérebro.^{6, 26} Há, como resultado, uma exposição intermitente e ininterrupta a um estímulo elétrico ou químico repetido inadequado para produzir uma resposta, o que acaba por desenvolver uma redução permanente do limiar de excitabilidade neural.^{14, 25} Alterações eletrofisiológicas desencadeadas por estímulos químicos (por exemplo - drogas antipsicóticas) talvez possam justificar as alterações comportamentais e porquê essas alterações podem ser revertidas com a administração de drogas antiepiléticas (DAEs).

Alterações nos neurotransmissores como dopamina, glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA) parecem desempenhar papel no controle da NF.⁶ É bem conhecido o potencial dos agonistas dopaminérgicos em precipitar psicose, bem como o efeito antipsicótico dos antagonistas dopaminérgicos.^{14, 25} Um excesso de dopamina gera, como efeito, supressão das crises e manifestação psicótica.⁶ O antagonismo entre crises e psicoses mediado pelas vias catecolaminérgicas tem sido demonstrado em experimentos. Similarmente, o aumento da excitabilidade glutamatérgica é considerado um potencial mecanismo epileptogênico, particularmente com respeito ao receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA). Na esquizofrenia, por outro lado, um agonista endógeno do receptor NMDA, N-

acetilaspártato-glutamato, parece aumentar a atividade no córtex frontal e na formação hipocampal. Essa hipótese da disfunção na transmissão glutamatérgica se relaciona com a hipótese dopaminérgica tradicional de esquizofrenia. A perda da inibição gabaérgica também tem sido, há muito, considerada um dos principais fatores epileptogênicos. Curiosamente, DAEs que aumentam níveis de GABA são associadas ao estado fisiopatológico em 10% dos pacientes, caracterizado por transtornos de humor, agitação e sintomas psicóticos de natureza paranóide.²⁷

Outra hipótese é a de que canais iônicos forneçam a base para regulação da excitabilidade do sistema nervoso central. Mutações nesses canais estão relacionadas a várias síndromes epiléticas: epilepsia autossômica dominante noturna do lobo frontal (receptor nicotínico acetilcolina), convulsão neonatal benigna familiar (canais de potássio), epilepsia generalizada com crises febris (canais de sódio ou receptor GABA_A), e ataxia episódica tipo I, a qual é associada à epilepsia em alguns pacientes (outro tipo de canal de potássio).¹⁴ Interessantemente canais iônicos são expressos no lobo límbico, consequentemente afetam diretamente o funcionamento dessa região. Uma vez que essas regiões estão intimamente relacionadas ao desenvolvimento de transtornos de comportamento, anormalidades em tais canais podem ser decisivas ao paroxismo desses transtornos. Parece haver, então, um antagonismo nos neuroreceptores centrais entre epilepsia e psicoses funcionais.²⁵ Assim, têm-se sugerido que as psicoses funcionais sejam um continuum de transtornos oscilando de esquizofreniforme a psicoses afetivas. O mesmo déficit acima descrito chamado preponderância gabaérgica/deficiência glutamatérgica parece ser responsável, em contraste direto a epilepsia.¹⁴ Alteração no balanço da atividade glutamatérgica e gabaérgica pode gerar crises ou transtornos comportamentais, e a dopamina com suas complexas interações pode desempenhar papel fundamental no controle do desenvolvimento da NF.¹⁴

O tratamento proposto para a psicose de normalização envolve a redução ou a interrupção das DAEs, até a recorrência das crises com remissão dos sintomas psicóticos. A velocidade com que se deve fazer essa interrupção ainda não foi estabelecida. Tellenbach propôs que essa retirada seja rápida com controle eletroencefalográfico, enquanto Landolt sugeriu o uso de eletroconvulsoterapia.⁶ Após a recorrência das crises e remissão dos sintomas psicóticos, as DAEs devem ser reintroduzidas lentamente.

Psicose iatrogênica deve ser sempre considerada, sobretudo na vigência de sintomas tóxicos como tremores e ataxia. O relato de NF em pacientes em estimulação do nervo vago (ENV)^{22,23,28} para tratamento de epilepsia sugere que a remissão das crises desenvolva papel crucial em sua manifestação independente da DAE em uso, propondo também que o controle

das crises pode induzir às manifestações psiquiátricas em alguns pacientes, ou que alguns pacientes se beneficiem de descargas elétricas regulares. Há controvérsia quanto a parar o uso de DAE ou não quando o paciente apresenta NF; a literatura aventa que geralmente sua descontinuação é suficiente para reversão das manifestações psiquiátricas. Essa, todavia, representa uma ação intempestiva, sobre a qual se deve pesar a recorrência das crises, bem como se a droga em uso é a única a qual o paciente responde. Salienta-se, ainda, que as DAEs possuem seu efeito diminuído se associado aos neurolépticos, pois diminuem sua distribuição plasmática.²⁹ Também, uma vez que agressividade e transtornos psicóticos que acompanham a NF são questões sociais, a opinião dos parentes ou das pessoas com a qual convivem os pacientes precisa ser levada em conta. A decisão de parar ou não a DAE deve ser orientada por um grupo e, quando seu uso for interrompido, alternativas devem ser propostas.

Tem sido frequentemente postulado que a atividade eletrofisiológica subclínica na porção subcortical, especialmente no lobo límbico, seja a responsável pelo desenvolvimento do fenômeno de normalização. A supressão das crises corticais geradas por DAEs podem se manifestar clinicamente com a cessação das crises e normalização eletroencefalográfica. Não se pode, entretanto, abandonar a hipótese de a epileptogênese secundária e outros fenômenos relacionados virem a gerar atividade epileptiforme suficiente nas áreas límbicas com manifestação predominantemente comportamental. No entanto, há relatos de que apenas o manejo da DAE não seja suficiente.²⁶ Pode haver, outrossim, um distúrbio do metabolismo das monoaminas com aumento da atividade dopaminérgica causado por DAE.²⁶

Psicose e epilepsia são a manifestação de uma mesma base neuropatológica ou de uma mesma disfunção fisiológica.³⁰ O antagonismo entre epilepsia e as alterações psiquiátricas tem como uma das explicações o efeito terapêutico da eletroconvulsoterapia para os pacientes psicóticos,⁶ de maneira que parece a eletroconvulsoterapia (ECT) surgir como uma opção no tratamento da NF. A ECT com ativação elétrica de sítios selecionados apresenta efeitos antiepilépticos, por ativar via inibitórias que antagonizam as crises sem os efeitos sedativos das DAE, pois não estimula áreas normais do cérebro, sendo realizada por estimulação do nervo vago (ENV), estimulação cerebral profunda (ECP) e estimulação magnética transcranial (EMgT).³¹ A ENV tem projeções ao tronco, cerebelo, lobo límbico e giro pré-central, e foram detectados no líquido céfalo raquidiano aumento dos neurotransmissores inibitórios e redução dos excitatórios.²⁴ Ocorrem quando essa propriedade inibitória predomina,²⁴ por conseguinte, as manifestações psicóticas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Revisar a literatura de um tema ainda pouco conhecido e identificar o perfil epidemiológico e a prevalência do fenômeno de NF em pacientes que fazem acompanhamento ambulatorial por epilepsia em um centro de epileptologia de Santa Catarina.

3.2 Objetivos específicos

Descrever, analisar e comparar os fatores de risco, bem como as características clínicas e as manifestações interictais dos pacientes com NF, através da comparação com um grupo controle que não apresentou o fenômeno.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento da pesquisa

Estudo epidemiológico populacional observacional, longitudinal, retrospectivo e analítico do tipo caso-controle com base nos registros da Clínica Interdisciplinar de Epilepsia do Estado de Santa Catarina (CIESC).

4.2 Pacientes

Foram avaliados os prontuários de 1617 pacientes em acompanhamento por epilepsia no CIESC no período de 1988 a 2005. Dezoito pacientes que apresentaram fenômenos de NF foram comparados a 54 que não o manifestaram. O tipo de crise mais frequente e o diagnóstico sindrômico foram classificados de acordo com os critérios propostos pela Comissão de Classificação e Terminologia da Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE).^{32,}
³³ A lateralidade da zona epileptiforme foi determinada de acordo com as manifestações das crises, o EEG e os achados de neuroimagem.

Foram selecionados os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e não os de exclusão, assim listados:

4.2.1.1 Critérios de inclusão:

Diagnóstico de epilepsia estabelecido com bases clínicas;

Presença de alteração psiquiátrica aguda para o grupo de NF;

Acompanhamento no CIESC por pelo menos 2 anos;

Mínimo de 5 consultas;

EEG anterior à manifestação psiquiátrica alterado;

Redução no número total de pontas ou normalização completa do EEG; ou

Cessação completa das crises concomitante à alteração psiquiátrica.

4.2.1.2 Critérios de exclusão:

Paciente submetido à cirurgia como forma de tratamento da epilepsia;

Crise única;

Pseudocrise;

Intoxicação medicamentosa;

Psicose tóxica;

Condição médica geral.

Casos e controles foram selecionados da mesma fonte, utilizando-se a mesma técnica – preenchimento do protocolo (Apêndice I). Foram pareados considerando os fatores constitucionais - sexo e idade - na razão de 1:3 respectivamente, agrupados de maneira aleatória.

4.2.2 Grupo com normalização forçada

O grupo consistiu em 18 pacientes, 10 homens e 8 mulheres, selecionados por apresentarem o fenômeno de NF. A média de idade dos pacientes foi de $38,11 \pm 9,1$ anos, onde 15 (83,3%) eram destros e três (16,7%) sinistros. Nove possuíam relacionamento estável.

O diagnóstico de NF inclui os três critérios essenciais abaixo listados:

(1) Diagnóstico de epilepsia estabelecido com bases clínicas, EEG e imagem;

(2) Presença de alteração psiquiátrica aguda ou subaguda caracterizada por um ou mais dos critérios abaixo:

i) Psicose com desordem de pensamento, delusões, alucinações, etc.

ii) Significante alteração do humor – episódio depressivo, hipomania, mania ou depressão.

- iii) Ansiedade com despersonalização, desrealização, etc.
- iv) Transtorno conversivo – motor, sensorial, astasia-abasia, etc.

(3A) Redução no número total de ondas no EEG acima de 50%, quando comparado a registro similar realizado durante o estado normal;ou

(3B) Cessação completa das crises.

Os transtornos psiquiátricos diagnosticados foram classificados de acordo com os critérios usados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), que em sua quarta edição fornece uma adequada classificação às condições orgânicas como epilepsia.

4.2.3 Grupo com epilepsia (controle)

Esse grupo foi formado por 54 pacientes com epilepsia que não desenvolveram o fenômeno de NF, pareados como descrito anteriormente, sendo constituído de 30 homens e 24 mulheres, onde 46 (85,2%) eram destros e oito (14,8%) sinistros. A média de idade dos pacientes foi de $38,11 \pm 9,1$ anos. Nesse grupo, 32 tinham relacionamento estável. A história pregressa – crise febril, status epiléptico, trauma e infecção, bem como história familiar, evolução clínica, exames complementares e terapia foram avaliados. A lateralidade da zona epileptogênica foi determinada de acordo com as manifestações clínicas, EEG e de neuroimagem.

4.3 Análise documental

Para a pesquisa bibliográfica foi utilizada a base de dados PubMed, através do endereço eletrônico www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=Limits&DB=PubMed, sob o tema normalização forçada, psicose interictal e Landolt. Os artigos selecionados foram obtidos via internet através da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) e pelo portal de periódicos da Capes através do endereço www.periodicos.capes.gov.br/.

4.4 Análise estatística

Os dados foram estruturados em uma base de dados no programa EpiData3.1[®], com as variáveis procedência, idade, sexo, estado civil, história de crise febril na infância, status epiléptico prévio, idade da primeira crise, história familiar de epilepsia, lado dominante, tipo

de crise mais freqüente, diagnóstico sindrômico, provável etiologia, registro de EEG, tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM), e DAE em uso. No grupo de NF foi pesquisada também a idade no momento da normalização, o tempo sem crise até a instalação do fenômeno, o tempo com epilepsia e a alteração psiquiátrica apresentada. Para inferência de significância estatística, foi utilizado o Epi-Info 6.04[®] e SPSS. As tabelas foram confeccionadas utilizando o Microsoft[®] Office Excel 2003. Os indivíduos selecionados em função da NF ou da epilepsia foram comparados em relação à exposição aos fatores de riscos e às características clínicas da epilepsia, buscando a identificação de possíveis fatores de risco.

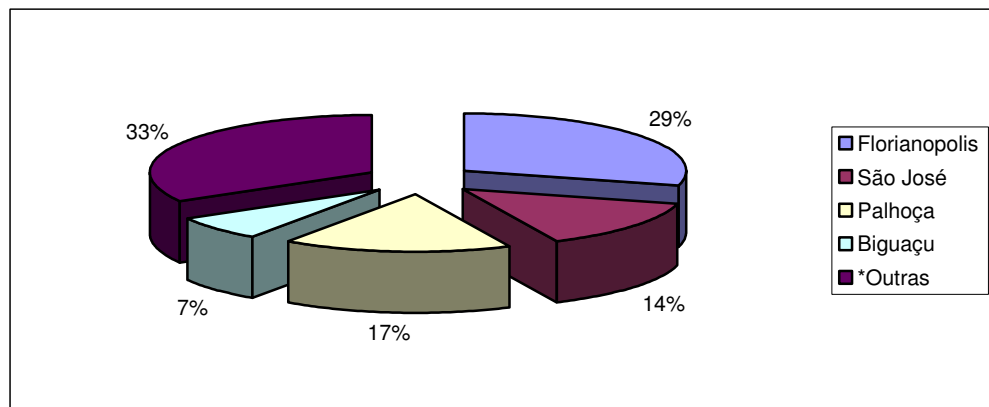
4.5 Aspectos éticos

O projeto foi elaborado e executado obedecendo as resoluções da CONEP/ANVS 196/96 e 251/97 do CNS, sendo aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da UFSC em reunião do conselho em 27/06/2005, sob número 202/2005.

5 RESULTADOS

5.1 Características clínicas

Dentre 72 pessoas incluídas no estudo, 49 (68%) eram procedentes da Grande Florianópolis e 24 (32%) de outras regiões (Figura 1). Não houve diferença estatisticamente significativa para a variável sexo ($p > 0,05$). Como esse constituiu um dos critérios de pareamento, o mesmo se aplica ao grupo controle (Figura 2).



* Outras: Jaguaruna, Joinville, Laguna, Paraná e Joaçaba 2 pacientes. Urubici, Salete, Mirim Doce, Paulo Lopes, Tijucas, Alfredo Wagner, Fraiburgo, Rio do Campo, Sombrio, Curitibaanos, Leblon Régis, Monte Carlos, Antônio Carlos e Campo Belo do Sul um paciente.

Figura 1. Procedência dos pacientes em acompanhamento por epilepsia no CIESC incluídos no estudo.

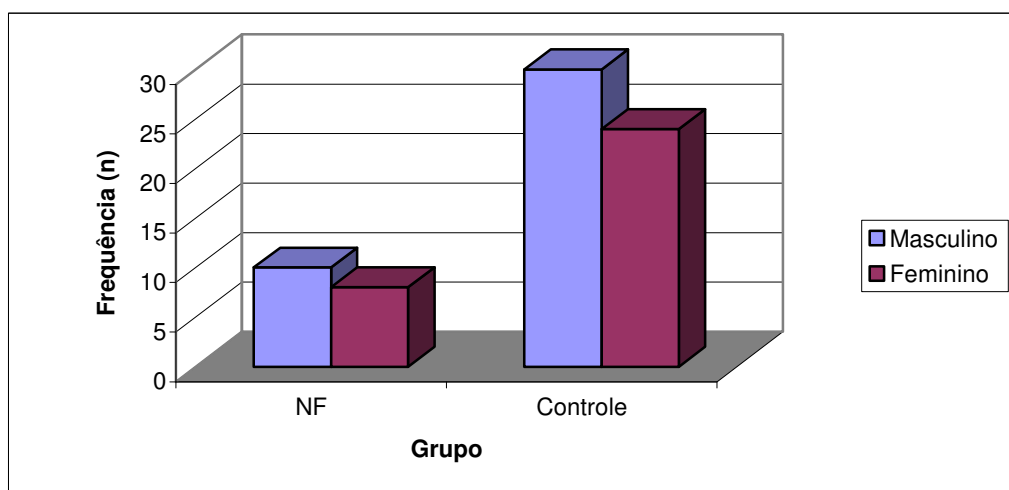


Figura 2. Distribuição do sexo entre os grupos. ($p > 0,05$)

Dos 1617 pacientes avaliados 18 apresentaram NF, o que corresponde a uma incidência de 1,11%. As características clínicas dos pacientes que apresentaram NF são descritas na Tabela 1 e 2.

Tabela 1. Características clínicas do grupo com NF.

Paciente	Sexo	Mão de escolha	Crise febril	SE*	Idade (anos)			HF	Tempo até NF		Alteração psiquiátrica
					Exame	Primeira crise	Início NF		Com Epilepsia (anos)	Sem crise (dias)	
1	M	D	-	+	43	4	39	+	35	15	Hipersexualidade
2	M	D	+	-	31	7	31	-	24	21	Agressividade
3	M	D	+	-	39	0,5	36	-	35	61	T. Psic. Brev
4	F	E	-	+	49	13	42	-	29	35	T. Delusional
5	M	D	+	-	35	11	35	-	24	5	Episódio Maníaco
6	M	D	+	+	31	1	27	-	26	19	T. Psic. Brev
7	F	D	-	-	36	14	36	+	22	72	Epis. Depressivo Maior
8	M	D	-	-	27	13	27	-	14	13	T. Delusional
9	M	D	-	-	44	6	38	+	32	48	Esquizofreniforme
10	F	D	-	+	37	10	30	+	20	16	T. Psic. Brev
11	M	D	-	-	23	0,7	23	-	22	21	T. Psic. Brev
12	F	E	-	+	25	3	25	-	22	48	Esquizofreniforme
13	F	E	-	-	41	5	30	-	25	26	T. Delusional
14	M	D	+	-	29	7	29	+	22	9	Agressividade
15	F	D	+	-	54	16	43	-	30	29	Epis. Depressivo Maior
16	F	D	-	-	42	12	42	-	30	60	Episódio Maníaco
17	F	D	-	-	54	20	44	-	24	22	Epis. Depressivo Maior
18	M	D	+	+	46	25	42	+	17	46	Esquizofreniforme
Idade \pm DP†					38,1 \pm 9,1	9,3 \pm 6,6	34,3 \pm 6,6		25,1 \pm 5,6	31,4 \pm 19,2	

*Status epilépticus

†Desvio padrão

M = Masculino, F = Feminino, D = Direita, E = Esquerda, T = Transtorno, Psic. = Psicótico, Brev. = Breve, Epis. = Episódio.

Tabela 2. Características clínicas do grupo com NF (continuação).

Paciente	Síndrome epiléptica	Tipo de crise	EEG descargas epileptogênicas		Etiologia	TC*	RNM†	Zona epiléptica
			Prévia a NF	Durante NF				
1	FS	PC	Área temporal D	Nenhuma	Desconhecida	Normal	Normal	Lobo temporal D
2	FS	PC	Área temporal D	Diminuída	Desconhecida	Normal	Nenhuma	Lobo temporal D
3	FS	PCGS	Área temporal E	Nenhuma	EMH	Normal	EMH E	Lobo temporal E
4	FC	PS	Área temporal E	Diminuída	Desconhecida	Normal	Normal	Lobo frontal D e lobos temporais
5	FS	PSGS	Área frontal e occipital D	Nenhuma	Encefalite	Alteração cuneal e pré forntal E	Nenhuma	Lobo frontal e/ou occipital D
6	FS	PC	Área Bitemporal	Nenhuma	Desconhecida	Atrofia temporal E	Nenhuma	Lobo temporal E
7	GI	MG	Ponta de onda lenta bi difuso	Diminuída	Desconhecida	Normal	Nenhuma	Desconhecida
8	FS	PSGS	Área frontal e temporal E com generalização secundária	Nenhuma	TCE	Normal	Normal	Lobo frontal e temporal E
9	FS	PCGS	Área temporal E	Nenhuma	EMT	Normal	EMT E	Lobo temporal E
10	FS	PCGS	Área temporal D com generalização secundária	Diminuída	NCC	NCC	Nenhuma	Lobo temporal D
11	GI	TCG	Difuso	Nenhuma	Desconhecida	Normal	Normal	Desconhecida
12	FS	PS	Área frontal D	Nenhuma	NCC	NCC	Nenhuma	Lobo frontal D
13	FC	PSGS	Área temporal E com generalização secundária	Diminuída	Desconhecida	Normal	Normal	Multilobar
14	FS	PCGS	Área frontal e temporal D	Inalterado	Desconhecida	Normal	Nenhuma	Lobo temporal D
15	FS	PCGS	Área temporal E	Nenhuma	Desconhecida	Nenhuma	Nenhuma	Lobo temporal E
16	FS	PCGS	Área temporal E	Nenhuma	Alargamento de fissuras	Alargamento de fissuras	Nenhuma	Lobo temporal E
17	FC	PS	Área frontal E	Diminuída	Desconhecida	Normal	Normal	Lobo frontal E
18	FS	PCGS	Área temporal D	Inalterada	TCE	Normal	Normal	Lobo temporal D

*Tomografia computadorizada

†Ressonância nuclear magnética

FS = Focal sintomática, FC = Focal criptogênica, GI = Generalizada idiopática, PC = Parcial complexa, PCGS = Parcial complexa com generalização secundária, PS = Parcial simples, MG = Mioclônica generalizada, PSGS = Parcial simples com generalização secundária, TCG = Tônico-clônica generalizada, D = Direita, E = Esquerda, EMH = Esclerose mesial hipocampal, TCE = Traumatismo crânio encefálico, EMT = Esclerose mesial temporal, NCC = Neurocisticercose.

A idade média para o início da epilepsia nesse grupo foi de $9,3 \pm 6,6$ anos [0,5-25], havendo uma média de $25,6 \pm 10,4$ anos entre o início da epilepsia e a instalação do quadro de NF. No grupo controle, a média foi de $12,4 \pm 8,2$ anos [1-36], não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos na idade de início da epilepsia ($p > 0,05$). O tempo com epilepsia do grupo controle até a avaliação foi de $28,7 \pm 7,7$ anos; embora não haja diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$; $p = 0,14$), pessoas que apresentaram NF foram expostas às crises por um período em média de 3,1 anos superior ao controle. A idade média para instalação da NF foi de $34,38 \pm 6,6$ anos, e o tempo médio sem crises para manifestação da psicose de normalização foi de $31,4 \pm 19,3$ dias [5-72].

A história de status epiléptico prévio não apresentou significância quando comparada entre os grupos ($p > 0,05$; Figura 3). O mesmo ocorreu com história familiar para epilepsia ($p > 0,05$; Figura 4). A presença de crise febril na infância (Figura 5) parece apresentar relação com a apresentação do fenômeno de normalização ($p = 0,054$, $OR = 3,1$). Essa relação é potencializada quando o paciente apresenta um diagnóstico sindrômico de epilepsia sintomática, principalmente se for do lobo temporal ($p = 0,033$, $OR = 3,6$). (Anexo I)

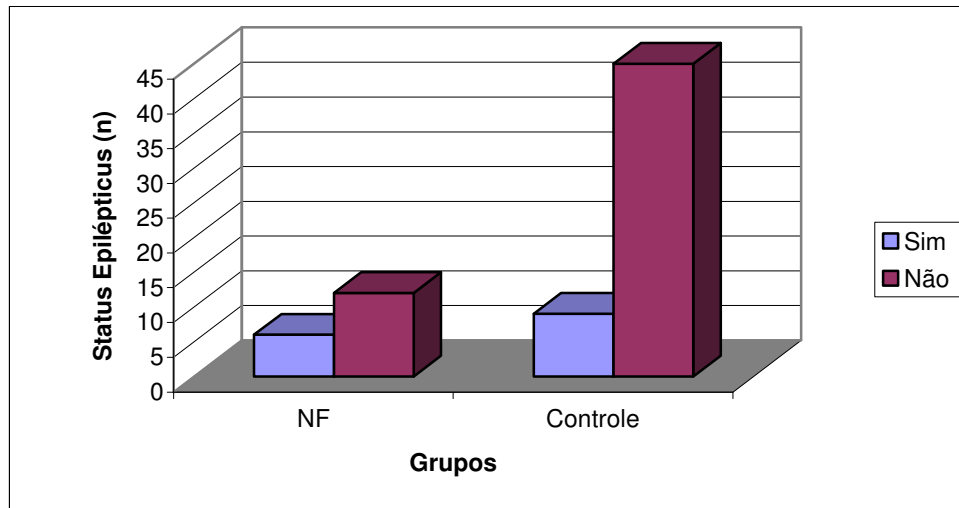


Figura 3. História prévia de status epiléptico. ($p > 0,05$)

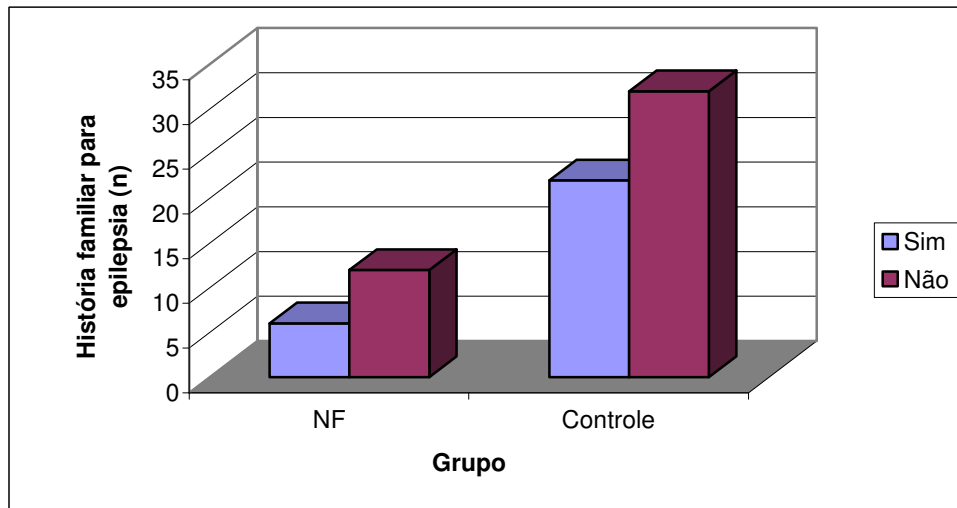


Figura 4. História familiar de epilepsia entre os grupos. ($p > 0,05$)

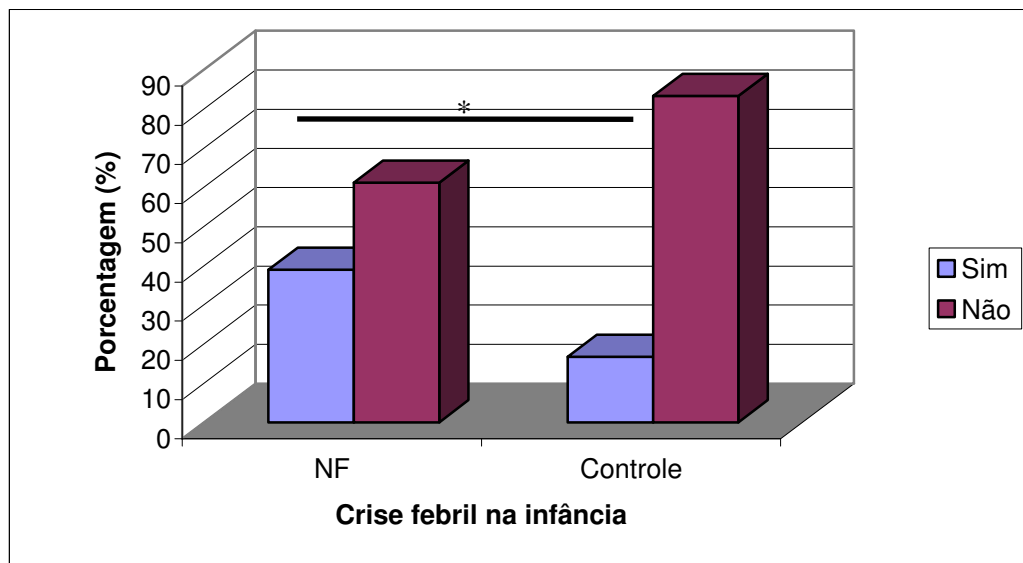


Figura 5. História de crise convulsiva febril durante infância. (* $p < 0,05$)

5.2 Alterações psiquiátricas

Não houve diferença marcante entre os tipos de transtornos psiquiátricos ($p > 0,05$). As alterações no grupo com NF foram: transtorno psicótico breve em 22,2% (4), esquizofreniforme em 16,7% (3), transtorno delusional em 16,7% (3), transtorno do humor em 27,8% (três episódios depressivos maiores e dois episódios maníacos) e, em 16,7% transtornos de comportamento (um paciente com hipersexualidade e dois com agressividade). Os transtornos delusionais foram caracterizados por um grupo de manifestações não bizarras, sendo que um paciente apresentou delusões do tipo somáticas, um idéias persecutórias e um grandiosidade. Já o grupo com transtornos psicóticos breves apresentou predominantemente alucinações visuais e auditivas. Nos episódios depressivos maiores, observou-se humor depressivo, anedonia, alterações do sono e freqüente ideação suicida.

5.3 Tipo de crise

A crise parcial complexa, principalmente se acompanhada de generalização secundária, parece apresentar relação direta com a manifestação clínica da normalização ($p < 0,05$; $p = 0,046$). (Tabela 3)

Tabela 3. Classificação do tipo de crises convulsivas mais frequentes de acordo com ILAE. ($p < 0,05$)

	PS* n (%)	PSGS[†] n (%)	PC[‡] n (%)	PCGS[§] n (%)	G n (%)	Outra[¶] n (%)
Controle	8 (14,8)	12 (22,2)	10 (18,5)	9 (16,7)	15 (25,9)	1 (1,9)
NF	3 (16,7)	3 (16,7)	3 (16,7)	7 (38,9)	2 (11,1)	-

* Parcial Simples.

[†] Parcial simples com generalização secundária.[‡] Parcial complexa.[§] Parcial complexa com generalização secundária.^{||} Generalizada.[¶] Inclassificável.

5.4 Síndrome epiléptica e zona epileptogênica

No grupo com NF, a síndrome epiléptica é focal em 16 (88,9%) pacientes, sendo 13 sintomáticas e três criptogênicas, uma generalizada idiopática (epilepsia mioclônica juvenil) e uma generalizada criptogênica. No grupo controle a síndrome é focal em 39 (72,2%) pacientes, sendo 29 sintomáticas, seis criptogênicas e quatro idiopáticas, e generalizada em 15 (27,8%), nas quais 11 idiopáticas, três criptogênicas e uma idiopática (Tabela 4).

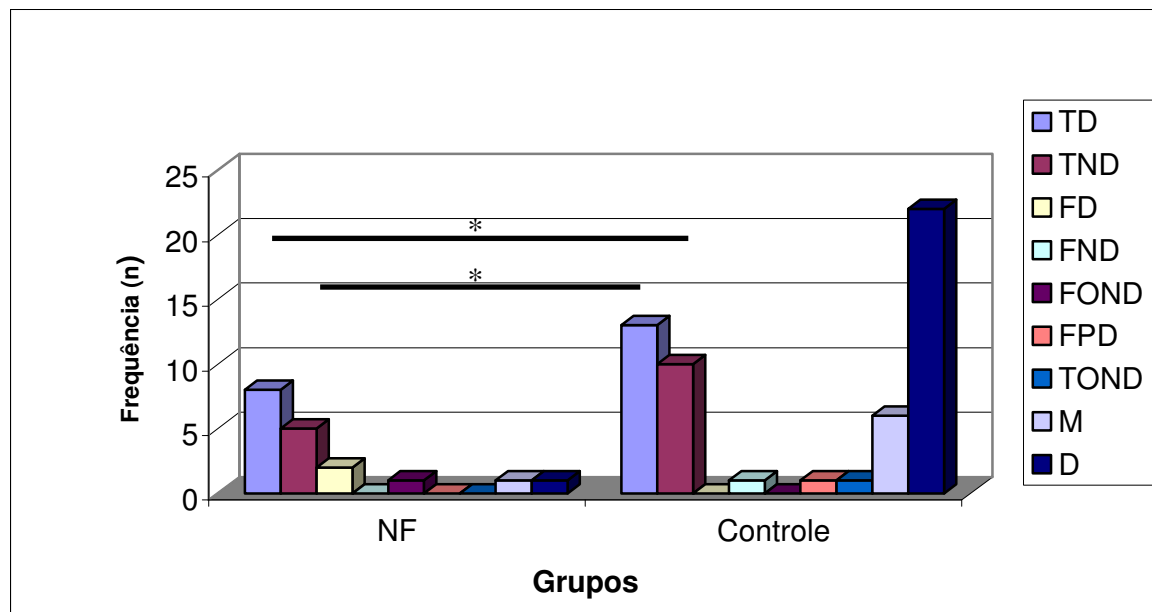
Tabela 4. Diagnóstico sindrômico dos grupos de acordo com classificação proposta pela ILAE. ($p < 0,05$)

Síndrome Epiléptica						
Grupo	FS* n (%)	FI[†] n (%)	FC[§] n (%)	GS n (%)	GI[¶] n (%)	GC[‡] n (%)
Controle	29 (53,7)	4 (7,4)	6 (11,1)	1 (1,9)	11 (20,4)	3 (5,6)
NF	13 (72,2)	-	3 (16,7)	1 (5,6)	1 (5,6)	

* Focal sintomática.

[†] Focal Idiopática.[§] Focal Criptogênica.^{||} Generalizada Sintomática.[¶] Generalizada Idiopática[‡] Generalizada Criptogênica

A lateralidade da zona epileptiforme ocorreu no hemisfério dominante em 10 pacientes com NF, oito envolvendo o lobo temporal e dois o lobo frontal. No grupo controle a área epileptiforme correspondeu ao hemisfério dominante em 13 pacientes, todas correspondentes ao lobo temporal. A zona epileptiforme no grupo com NF pareceu estar relacionada preferencialmente ao lobo temporal dominante ($p < 0,05$; $p = 0,02$), quando comparada ao grupo controle (Figura 6).

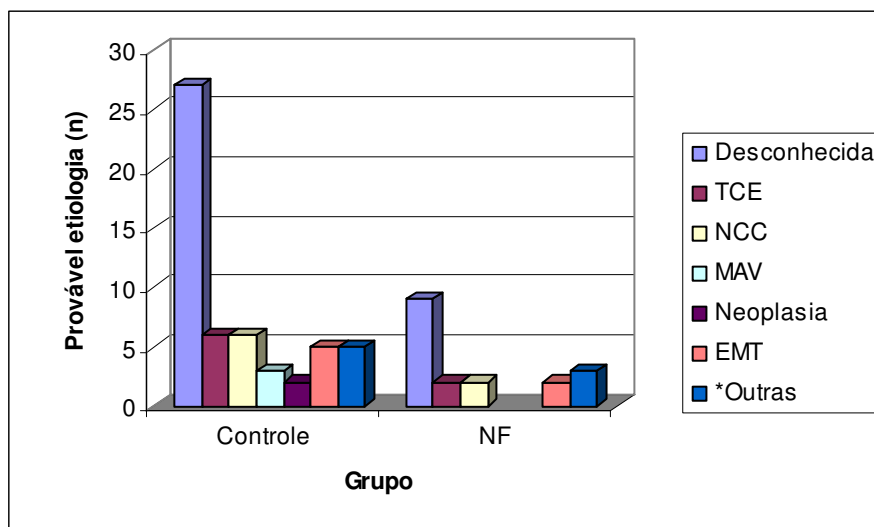


TD = temporal dominante; TND = temporal não dominante; FD = frontal dominante; FND = frontal não dominante; FOND = fronto occipital não dominante; FPD = fronto parietal dominante; TOND = têmporo occipital não dominante; M = multifocal; D = desconhecida.

Figura 6. Distribuição da lateralização da zona epileptiforme de acordo com a dominância. (* $p < 0,05$)

5.5 Exames complementares e provável etiologia das epilepsias

No grupo controle, 14 (25,9%) pacientes não possuíam TC, 29 (53,7%) não apresentaram alterações significativas, seis (11,1%) apresentaram lesões sugestivas de neurocisticercose (NCC), dois (3,7%) malformações artério venosas. Neoplasia cerebral, isquemia e hematoma subdural representavam os outros três achados, respectivamente (1,9% cada). Desse grupo 17 possuíam RNM, normal em oito, seis com imagens de esclerose mesial temporal, dois com malformações artério venosas e um com neoplasia cerebral. No grupo com NF apenas dois (11,1%) não possuíam TC, 11 (61,1%) não apresentaram alterações significativas, dois (11,1%) apresentaram imagens sugestivas de NCC e os outros três atrofia temporal, alargamento das fissuras, alteração subcortical e cortical cuneal e pré-frontal respectivamente (5,9% cada). Do grupo com NF, seis possuíam RNM, no qual quatro eram normais e dois mostravam sinais de esclerose mesial temporal. Assim as prováveis etiologias são mostradas na Figura 7.



TCE = Traumatismo crânio encefálico, NCC = Neurocisticercose, MAV = Má formação artério-venosa, EMT = Esclerose mesial temporal

Figura 7. Provável etiologia das epilepsias em ambos os grupos.

Seis pacientes apresentaram redução superior a 50% das ondas no EEG, enquanto 10 pacientes não apresentaram nenhuma atividade epileptiforme considerável nos momentos em que os sintomas psiquiátricos se faziam presentes. Dois pacientes não apresentaram redução ou supressão de suas descargas epileptiformes. A atividade elétrica no grupo com NF foi predominantemente no lobo frontal e temporal. Apenas dois pacientes com alterações eletroencefalográficas generalizadas apresentaram NF (Tabela 5).

Tabela 5. Atividade elétrica registrada no EEG prévio a NF.

Atividade no EEG	Controle	NF
Frontal Direita	1 (1,9)	1 (5,6)
Frontal Esquerda	-	1 (5,6)
Bifrontal	1 (1,9)	-
Temporal Direita	9 (16,7)	4 (22,1)
Temporal Esquerda	12 (22,2)	6 (33,1)
Bitemporal	4 (7,4)	1 (5,6)
Generalizada	12 (22,2)	-
Fronto temporal Direita	1 (1,9)	1 (5,6)
Fronto temporal Esquerda	2 (3,7)	1 (5,6)
Jonhs	1 (1,9)	1 (5,6)
Lennox-Gastaut	1 (1,9)	-
Fronto parietal Esquerda	1 (1,9)	-
Têmporo occipital Direita	1 (1,9)	-
Fronto occipital direita	-	1 (5,6)
Fronto parieto occipital Direito	1 (1,9)	-
Irregular/difuso	1 (1,9)	1 (5,6)
Normal	6 (11,1)	-

5.6 DAE em uso

Estavam em politerapia, no grupo com NF, 27,8% dos pacientes, enquanto no grupo controle esse número foi de 24,2% ($p > 0,05$). A carbamazepina (CBZ) encontrava-se em uso por 70,8% dos pacientes, fenobarbital (PB) por 19,4%, fenitoína (PHT) por 11,1%, valproato de sódio (VPA) por 20,8% e 2,8% em uso de outras drogas.

6 DISCUSSÃO

Um número expressivo de investigadores questiona a existência do fenômeno de NF, fazendo dele um campo fértil para controvérsias científicas. Entretanto, epileptologistas, neurologistas e psiquiatras envolvidos com o problema dos sofrendores de epilepsia não raro são confrontados com seus sintomas peculiares. O diagnóstico retrospectivo com base nos critérios propostos pôde ser feito, pois há frequentemente problemas com estudos retrospectivos, uma vez que nem sempre as descrições ou os dados estão adequadamente registrados; mas este não é o caso, pois os prontuários consultados ofereciam riqueza de detalhes que permitiam uma adequada identificação.

A prevalência de NF em pacientes com epilepsia nesse estudo foi de 1,1%. A literatura sugere que as psicoses interictais ocorram em 4 a 9% dos pacientes com epilepsia,¹¹ no entanto esse intervalo não se restringe à NF, mas inclui todos os subtipos de psicoses interictais. Sachdev³⁰ sugere uma prevalência da NF de 0,5% entre pacientes com epilepsia, o que corresponde a aproximadamente 10% dos pacientes que apresentam psicoses interictais; Flor-Henry³⁴ se limita apenas a sugerir que NF seja rara. Já Holzer e Bear¹⁶ referem uma incidência de 1% entre os pacientes com epilepsia. Dessa forma, não resta dúvida de que a NF seja um evento raro, esses dados desconstruídos da literatura apontam para necessidade de estudos prospectivos longitudinais mais bem estruturados para determinação da real prevalência de NF. Estudos do tipo caso-controle apresentam desvantagens em determinar diretamente a prevalência, ainda mais numa amostra limitada.

Geralmente o diagnóstico de NF é difícil e complicado, principalmente quando se apresenta com sintomas psicóticos episódicos com supressão incompleta da descarga epiléptica.³ Há, nesse ponto, controvérsia se o EEG precisa estar completamente normal para se fazer o diagnóstico, ou se uma normalização relativa é adequada.¹⁴ Como aventado por Tellenbach¹⁸, as manifestações clínicas clássicas - sintomas psiquiátricos - ocorrem essencialmente na ausência de crises, independentemente das alterações no EEG. A normalização eletroencefalográfica, embora freqüente, pode não ocorrer durante o quadro psiquiátrico, de forma que sua presença facilita o diagnóstico de NF, mas sua ausência não o

exclui. Diante disso, NF é um fenômeno puramente clínico, sobre o qual não está automaticamente implícita a cessação da atividade epileptiforme no período interictal. Talvez a NF seja uma consequência direta dos distúrbios epileptiformes de diferentes causas, gerando alterações neuroquímicas e neuroendócrinas inadequadas com atividade subictal contínua e desregulação dos mecanismos homeostáticos que ajudam a reduzir a excitabilidade epiléptica.

Os fatores de risco sugeridos pela literatura para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos em epilepsia são multifatoriais, incluem lateralidade do foco epiléptico, hereditariedade e predisposição genética.^{3, 14, 35} A presença de status epilépticus não se apresentou como um fator de risco isolado nem potencializador, diferentemente do proposto por alguns autores,³⁰ pois está relacionada a importantes alterações fisiológicas decorrentes da liberações catecolaminérgicas que acompanham as crises. Existe uma miscelânea de causas que podem gerar uma injúria cortical capaz de precipitar o status epilépticus. As descargas elétricas anormais consequentes são acompanhadas de perda neuronal posterior ao status, sendo o hipocampo marcadamente afetado. Sua manifestação está associada a eventos tóxicos e metabólicos, com marcada hipóxia e consequente alteração na bioeletrogênese. Se considerarmos que anormalidades no desenvolvimento levam a disgenesias corticais e que essas alterações difusas podem causar psicose, da mesma forma que os insultos criptogênicos como viroses infantis, febre e hipóxia menor talvez levem a uma reorganização sináptica em cérebros vulneráveis, com consequente exacerbação do problema, poderíamos supor que alterações diretas na região límbica geradas pelo status estejam diretamente relacionadas à NF. Mas, como essas alterações são inespecíficas e variáveis a cada indivíduo, não há indícios claros de tal associação. A hipótese descrita acerca da alteração da atividade neural por ação química e/ou elétrica permanece incerta, não havendo precedentes que justifiquem as alterações psiquiátricas.

História familiar de epilepsia não parece ser um fator de risco para NF, e não há trabalhos na literatura que sugiram tal associação. Existe somente associação com a história familiar de manifestações psiquiátricas independentes.^{22, 27, 36} A crise parcial complexa está fortemente associada à NF, principalmente se acompanhada de generalização secundária.

Kanemoto¹¹ sugere a associação entre psicoses interictais e atividade epileptiforme originária nos lobos temporais no EEG. Embora permaneça incerto se a manifestação clínica da NF guarda relação com a localização da zona epileptogênica, nesse estudo as descargas eletroencefalográficas registradas prévias a NF são predominantemente em lobo frontal e temporal. Logo, pode-se inferir que a área paralímbica também esteja envolvida, pois ela está intimamente ligada a esses dois lobos como também ao lobo límbico. O lobo temporal e o

límbico possuem atividade relacionada às emoções e o lobo frontal possui atividades inibitórias e integrativas da atividade mental, de forma que alterações na bioeletrogênese dessas estruturas podem justificar, ao menos parcialmente, a clínica da NF.

Propõe Sachdev³⁰ que a atividade epileptiforme na NF seja predominantemente no hemisfério dominante. No entanto, os critérios adotados (achados eletroencefalográficos) para determinar essa lateralidade foram inadequados, pois a presença de um foco epiléptico em uma região não significa necessariamente que a origem do foco ativo se restrinja a essa área, tendo registrado nesse estudo pacientes com crises freqüentes e traçados de EEG sem alterações características. Outro ponto importante é que a atividade predominante no foco temporal não se limita aos pacientes que apresentam NF, mas também aos com epilepsia de um modo geral. Nesse trabalho há uma nítida tendência à lateralização no hemisfério dominante, não há consenso quanto a atividade epileptiforme nos hemisférios cerebrais. O desenvolvimento de estruturas mesiais temporais é assimétrico, o que pode explicar essa lateralização. Estudos de neuroimagem tentaram elucidar a lateralidade das lesões (TC e RNM), mas foram inconclusivos.³⁰ É possível que a anormalidade estrutural na NF não seja lateralizada, mas sim bilateral com predominância da disfunção no lado dominante, uma vez que a NF pode ocorrer em pacientes com atividade em hemisfério não dominante.

Algumas formas de epilepsia parecem agir como fator de risco para o desenvolvimento de NF. O fato de o diagnóstico de epilepsia sintomática, em especial a epilepsia do lobo temporal dominante, como observado por Nishida⁹, potencializar o risco de desenvolvimento de NF em pacientes com história de crise febril sugere a relevância dessa inferência. Diversos autores^{4, 5, 6, 11, 16, 37, 38} têm proposto que a epilepsia do lobo temporal, mais que a generalizada idiopática^{6, 16} é um fator de risco para desenvolvimento de NF⁴. Não obstante, esses achados são baseados em clínicas especializadas em epilepsia, nas quais a epilepsia do lobo temporal é, muitas vezes, superestimada. Observa-se que há poucos pacientes com NF que apresentem epilepsia generalizada. A epilepsia do lobo temporal desempenha papel importante no gênese dos estados psicóticos.^{4, 7, 39} Ao mesmo tempo, a similaridade entre fenomenologia do lobo temporal às dos sintomas de NF não implica necessariamente em uma origem comum, ou seja, a mesma fenomenologia pode ter origem em alterações relacionadas a diferentes áreas cerebrais.³⁰

Como observado em outros estudos, não há predisposição de acordo com o sexo.^{4, 11, 40} O início da epilepsia em idade precoce, antes dos 10 anos de idade, tem sido associado à manifestação de NF.^{11, 30, 34, 40} Embora esse dado tenha sido observado no grupo com NF (9,3 ± 6,6 anos), não houve significância quando comparada à média da idade de início no grupo

controle. A média de início foi 3,1 anos inferior ao grupo controle, sendo que os valores encontrados são semelhantes aos encontrados por Kanemoto *et al*¹¹. Tal idade precoce de apresentação talvez esteja relacionada a propriedades inerentes a excitabilidade neural aumentada nos pacientes com NF. Longa duração da epilepsia depois da primeira crise e a origem no lobo límbico fornecem evidências a favor da influência das descargas elétricas sobre a atividade elétrica cerebral na NF.

Não são encontrados estudos que demonstrem qual a idade em que a NF se manifesta e o tempo sem crise até sua manifestação. Existem sim relatos de casos isolados nos quais não se observa um padrão característico de apresentação, mas nota-se uma tendência a um período superior a 15 anos com crise até a manifestação de NF. Uma vez que todos os pacientes ficaram expostos por longos períodos a descargas epiléticas até a NF, parece que de alguma forma essa ativação periódica altera o padrão de descarga neuronal e contribui para hipótese na qual as alterações elétricas epileptiformes estão relacionadas a gênese da NF. Crises frequentes podem produzir regeneração plástica na região medial do lobo temporal³⁰, região aparentemente envolvida com NF. Como a epilepsia não é um processo estático, o cérebro de um paciente epilético passa por mudanças estruturais e neuroquímicas antes e após o desenvolvimento das crises, de forma que os eventos ictais realmente contribuem para as manifestações da NF. Não se conhece, porém, o comportamento dessas alterações. Outro dado importante é que, mesmo que não haja um intervalo preciso, todos os pacientes passam por um período bastante nítido livre de crises convulsivas em que pode variar de alguns dias a poucos meses. Não há justificativa de como essa ausência de atividade elétrica cortical seja capaz de justificar o quadro psicótico.

Como proposto por Kanemoto *et al.*,¹¹ a história de crise convulsiva febril durante a infância aumenta o risco de apresentação de NF. Esse risco é potencializado quando se soma a história de crise febril ao diagnóstico de epilepsia do lobo temporal dominante. Kanemoto *et al*¹¹ encontraram preponderância de atividade em hemisfério esquerdo, mas não a correlacionaram com a dominância na NF.

Um modelo misto pode ser proposto, de sorte que pacientes com epilepsia que desenvolvem crise febril apresentam alguma alteração cerebral que os torna vulneráveis a NF. Essa alteração talvez crie distúrbios na bioeletrogênese e seja comum a apresentação de ambas – NF e crise febril, principalmente se envolver estruturas límbicas, com alteração nas projeções aferentes e eferentes.³⁰ Diversas hipóteses têm sido sugeridas para se explicar porque algumas crianças com febre desenvolvem crise convulsiva e outras não. Mutações, por exemplo, podem gerar alterações estruturais nos canais de sódio ou nos receptores GABA_A

na epilepsia generalizada com crises febris, alterando dessa forma a excitabilidade do sistema nervoso central. Assim, NF talvez seja, bem como a crise febril, um fenótipo, raramente expressado, de uma desordem em algum canal iônico. Tais anormalidades, pois, causam descargas elétricas antecipadas, o que justificaria até o início precoce da epilepsia nos pacientes com NF e a propensão a manifestações psiquiátricas. Essas são decorrentes de repetitivas descargas elétricas diretamente ou através de anormalidades neuroquímicas ou neurofisiológicas, cuja origem pode ser, na neuroembriogênese, com conseqüente disgenesia cortical. A neuropatologia sugere que a lesão epiléptica deva ser relevante, mas é pouco provável que seja o fator principal. Pacientes com EMT comumente apresentam heterotipias, perda de 20-50% de tecido neuronal hipocampal e reorganização sináptica no hipocampo.³⁰ Parecem haver diferenças funcionais conseqüentes às anormalidades cerebrais de acordo com o estágio de desenvolvimento neural em que elas ocorrem, ou seja, o estágio de maturação cerebral no momento da apresentação do fenômeno, assim lesões que surgem durante o período perinatal são associadas a um maior risco de desenvolvimento de psicose. Achados de esclerose hipocampal e antecedentes de crise convulsiva febril na infância³⁷ suportam tal afirmação. A atividade epileptiforme pode exacerbar a disgenesia.³⁰

Outro ponto que sustenta essa hipótese é que a deteriorização da função de canais iônicos tem sido implicada em desordens neurológicas que incluem mioclonia, paralisia episódica, enxaqueca hemiplégica familiar, ataxia episódica e vários transtornos epiléticos. Curiosamente esses fenômenos são episódicos, de forma que o nervo ou o músculo pode estar funcionando apropriadamente e, em certas circunstâncias, um fator precipitante pode alterar a excitabilidade resultando em um desses fenótipos,¹⁴ que no caso da NF seria a ausência de crise com psicose.

Os exames de neuroimagem demonstraram predominância de lesões em região temporal. Mostra-se difícil analisar esse dado, uma vez que nem todos os pacientes apresentavam TC e/ou RNM. Não houve diferença significativa na etiologia das epilepsias entre os grupos. O grupo controle apresentou dados compatíveis com a realidade brasileira, na qual NCC e TCE são causas frequentes de epilepsia.⁴¹ Com base na fisiopatologia e nos achados de neuroimagem, sugere-se que estruturas mesiais temporais estejam implicadas na gênese dos fenômenos de normalização. Alguns estudos mostraram lesões no lobo temporal como esclerose mesial,^{11, 30} displasias focais^{5, 30} e hamartoma^{30, 37} em pacientes que apresentaram NF, que sugerem que o desenvolvimento de lesões no lobo temporal predispõe à NF. Consoante, Sachdev³⁰ refere que dois terços dos pacientes com epilepsia do lobo temporal apresentam redução celular hipocampal e esclerose, enquanto o restante, gliomas, hamartomas

e heterotopias.³⁰ A extensão da lesão mesial temporal e extra-temporal parece ser um fator de risco.⁴ A esclerose mesial temporal, aventada com uso de técnicas de neuroimagem, sugere a associação de perda de volume tecidual com dano neuronal em áreas além dos lobos temporais, como estriatum, tálamo e substância cinza fronto parietal.⁴ Redução no volume hipocampal, dano tecidual e perda neuronal podem ser progressivos e refletir a duração da epilepsia, com deteriorização da função com a cronicidade.⁴ Alargamento ventricular, gliose periventricular e anormalidades na substância branca têm sido relatados em pacientes com epilepsia que apresentaram psicose quando comparados aos que não apresentaram.⁴

Não há um consenso para a classificação das síndromes psiquiátricas em epilepsia. Nem DSM-IV, nem CID-10 têm redigido esse assunto claramente; podem haver situações ambíguas, nas quais o diagnóstico é, na realidade, de uma condição secundária ou uma psicose primária independente da epilepsia. As manifestações como propostas por *Sachdev*³⁰ incluem transtornos do humor, sintomas afetivos e transtornos de comportamento. As manifestações de NF no grupo em análise foram variadas: transtornos psicóticos, esquizofreniforme, delusionais, comportamentais e de humor. Alterações psicóticas em epilepsia associadas às anormalidades cerebrais difusas são propensas a disparar cargas pelo lobo límbico.¹⁹

Os achados clínicos e eletroencefalográficos durante as manifestações psiquiátricas sugerem haver não apenas uma relação de hiperatividade, mas um mecanismo intrínseco que normaliza a atividade epileptiforme. Essa observação durante as manifestações psiquiátricas sugere que tais achados fazem parte das alterações funcionais observadas nesse fenômeno com descargas límbicas recorrentes independente da etiologia.

Pacientes em politerapia no grupo com NF não apresentaram diferença comparados ao grupo controle, diferentemente do proposto por alguns autores.^{19, 23, 25, 30}

Não se pode esquecer que está bem estabelecido que as DAEs podem gerar alterações comportamentais e transtornos de humor – psicose tóxica ou iatrogênica^{4, 6, 19} (manifestações clássicas como efeitos colaterais ao uso de DAEs - fenitoína, valproato, carbamazepina, felbamato, vigabatrina, lamotrigina, tiagabamina, topiramato, zonisamida, ethosuximida e leviracetam).^{4, 6, 14, 16}

Usualmente a psicose tóxica se manifesta após exacerbação das crises, ao contrário da NF, principalmente na forma de *clusters* na epilepsia parcial complexa, frequentemente com generalização secundária.^{4, 25} Os casos em que foi diagnosticada psicose tóxica não foram incluídos no estudo. No passado, barbitúricos, em particular seu uso em politerapia, foram associados a estados de irritabilidade e depressão, em contraste aos potenciais efeitos benéficos.¹⁹ A carbamazepina e o valproato de sódio têm lugar estabelecido na prática

psiquiátrica para manejo de transtornos bipolares, sendo, todavia, relatados casos de irritabilidade, transtornos afetivos e psicoses. Landolt relatou também o fenômeno de NF em pacientes que faziam uso de ethosuximida.⁴² A ocorrência de NF como psicose tóxica independe da dose e do nível sérico das drogas.^{3, 20} A emergência de novas DAEs na década passada e o aumento nos relatos de transtornos comportamentais associados à melhora do status das crises trouxe novamente a atenção científica para a psicose tóxica. Já episódios maníacos são raramente relatados, o que cria a dúvida se DAEs podem suprimir tais manifestações ou se esses episódios são realmente bem documentados.⁷ Nos pacientes com epilepsia e transtornos mentais, geralmente é difícil tratar satisfatoriamente as manifestações psicóticas.³ Há relatos na literatura que justificam as psicoses interictais após um aumento na frequência ou intensidade das crises após um intervalo lúcido.²⁵

7 CONCLUSÕES

1. NF é rara e ocorre em 1,1% dos pacientes com epilepsia em acompanhamento no CIESC.

2. O diagnóstico é essencialmente clínico de forma que a normalização eletroencefalográfica não é mandatária.

3. Sexo, história familiar para epilepsia e status epiléptico não parecem ser fatores de risco para NF.

4. O início das crises é precoce sendo precedido por um grande período de exposição às crises até a manifestação psiquiátrica.

5. Epilepsia sintomática, principalmente ELT dominante associada a crise convulsiva febril na infância parecem ser fator de risco.

6. Fica evidente a natureza desse fenômeno, sugerindo-se que a propensão em suprimir as crises acompanhadas por transtornos psiquiátricos nesses pacientes com epilepsia possa ser o produto de uma anormalidade neurobiológica inerente, ainda não detectada. Estudos prospectivos, combinados com técnicas modernas de neuroimagem e laboratório possam, talvez, prover explicações. Parece que pessoas com NF possam se beneficiar com ECT.

8 NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a Normatização Para Trabalhos de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina. Resolução aprovada em Reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina em 17 de novembro de 2005.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mattos J. Epilepsias - II. Aspectos clínicos. *J Bras Psiq* 1985;34(4):257-62.
2. Rigatti M, Trevisol-Bittencourt PC. [Causes of late-onset epilepsy in an epilepsy clinic of Santa Catarina--Southern Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(3B):787-92.
3. Yamamoto T, Pipo JR, Akaboshi S, Narai S. Forced normalization induced by ethosuximide therapy in a patient with intractable myoclonic epilepsy. *Brain Dev* 2001;23(1):62-4.
4. Toone BK. The psychoses of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:1-3.
5. Kanner AM. Psychosis of Epilepsy: A Neurologist's Perspective. *Epilepsy Behav* 2000;1(4):219-27.
6. Kanner AM, Palac S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2(4):365-72.
7. Kudo T, Ishida S, Kubota H, Yagi K. Manic episode in epilepsy and bipolar I disorder: a comparative analysis of 13 patients. *Epilepsia* 2001;42(8):1036-42.
8. Barczak P, Edmunds E, Betts T. Hypomania following complex partial seizures. A report of three cases. *Br J Psychiatry* 1988;152:137-9.
9. Nishida T, Kudo T, Nakamura F, Yoshimura M, Matsuda K, Yagi K. Postictal mania associated with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(1):102-10.
10. Cockerell OC, Moriarty J, Trimble M, Sander JW, Shorvon SD. Acute psychological disorders in patients with epilepsy: a nation-wide study. *Epilepsy Res* 1996;25(2):119-31.
11. Kanemoto K, Tsuji T, Kawasaki J. Reexamination of interictal psychoses based on DSM IV psychosis classification and international epilepsy classification. *Epilepsia* 2001;42(1):98-103.
12. Fink M. Historical Article: Autobiography of L. J. Meduna. *Convuls Ther* 1985;1(1):43-57.
13. Fink M. Induced seizures as psychiatric therapy: Ladislav Meduna's contributions in modern neuroscience. *J Ect* 2004;20(3):133-6.
14. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Sander JW, Kanner AM. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy Behav* 2002;3(4):303-8.
15. Krishnamoorthy ES. An Approach to Classifying Neuropsychiatric Disorders in Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000;1(6):373-7.
16. Holzer J, Bear D. Psychiatric considerations in patients with epilepsy. In: Schachter S, Schomer D, editors. *The comprehensive evaluation and treatment of epilepsy*. San Diego, CA: Academic Press; 1997. p. 131-48.
17. Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychoses (twilight states). *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1953;5:121.
18. Tellenbach H. [Epilepsy As A Convulsive Disorder And As A Psychosis. On Alternative Psychoses Of Paranoid Nature In "Forced Normalization" (Landolt) Of The Electroencephalogram Of Epileptics.]. *Nervenarzt* 1965;36:190-202.
19. Trimble MR, Rusch N, Betts T, Crawford PM. Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables. *Seizure* 2000;9(4):249-54.
20. Wolf P. Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or "forced" normalization. *Adv Neurol* 1991;55:127-42.
21. Wolf P, Trimble MR. Biological antagonism and epileptic psychosis. *Br J Psychiatry* 1985;146:272-6.

22. Oka E, Yamatogi Y, Ichiba N, Terasaki T, Kohno C, Yoshida H, et al. Psychotic symptoms in childhood epilepsy--an electroencephalographic study. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1983;37(3):239-44.
23. Guarnieri R, Hallak JE, Walz R, Velasco TR, Alexandre Junior V, Terra-Bustamante VC, et al. [Pharmacological treatment of psychosis in epilepsy]. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(1):57-61.
24. Blumer D, Davies K, Alexander A, Morgan S. Major Psychiatric Disorders Subsequent to Treating Epilepsy by Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 2001;2(5):466-72.
25. Akanuma N, Kanemoto K, Adachi N, Kawasaki J, Ito M, Onuma T. Prolonged postictal psychosis with forced normalization (Landolt) in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(3):456-9.
26. Matsuura M. Epileptic psychoses and anticonvulsant drug treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(2):231-3.
27. Blumer D. Psychopathology of Epilepsy. To the Editor. *Epilepsy Behav* 2001;2(5):499.
28. Gatzonis SD, Stamboulis E, Siafakas, Angelopoulos E, Georgaculias N, Sigounas E, et al. Acute psychosis and EEG normalisation after vagus nerve stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(2):278-9.
29. Mula M, Monaco F. Antiepileptic-antipsychotic drug interactions: a critical review of the evidence. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(5):280-9.
30. Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry* 1998;155(3):325-36.
31. Labar D, Dean A. Neurostimulation therapy for epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2(4):357-64.
32. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
33. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22(4):489-501.
34. Flor-Henry P. Determinants of psychosis in epilepsy: laterality and forced normalization. *Biol Psychiatry* 1983;18(9):1045-57.
35. Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 10:S57-64.
36. Paradiso S, Hermann BP, Blumer D, Davies K, Robinson RG. Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(2):180-5.
37. Reutens DC, Savard G, Andermann F, Dubeau F, Olivier A. Results of surgical treatment in temporal lobe epilepsy with chronic psychosis. *Brain* 1997;120 (Pt 11):1929-36.
38. Trimble MR, Krishnamoorthy ES. Neuropsychiatric disorders in epilepsy: some transcultural issues. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 1:21-4.
39. Blumer D. Epilepsy and disorders of mood. *Adv Neurol* 1991;55:185-95.
40. Sachdev P. The psychoses of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(5):708-9.
41. Trevisol-Bittencourt PC, da Silva NC, Figueredo R. [Prevalence of neurocysticercosis among epileptic in-patients in the west of Santa Catarina--southern Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(1):53-8.
42. Landolt H. [Significance of electroencephalography in the therapy of epilepsy.]. *Nervenarzt* 1957;28(4):170-6.

APÊNDICE I

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Identificação			
Procedência			
Relacionamento estável	Sim ()	Não ()	
Sexo	Masculino ()	Feminino ()	
Idade (anos)			
Idade Primeira crise (anos)			
Crise Febril	Sim ()	Não ()	
História familiar	Sim ()	Não ()	
Status epiléptico	Sim ()	Não ()	
Idade primeira crise (anos)		Tempo com epilepsia	
Idade no momento da NF		Tempo sem crise até NF	
Alteração psiquiátrica	T. Psic. Brev. ()	Epis. Depres. maior ()	
	Psicose ()	Transtorno de comportamento ()	
	Esquizofreniforme ()	Outro ()	
Mão de escolha	Destro ()	Sinistro ()	
Tipo crise	PC ()	PS ()	TCG ()
	PSGS ()	PCGS ()	MG ()
	Outra ()		
Diag. Sindrômico	FI ()	FS ()	FC ()
	GI ()	GS ()	GC ()
Hemisfério dominante	Direito ()	Esquerdo ()	
Provável etiologia	Desconhecida ()	NCC ()	TCE ()
	Neoplasia ()	EMT ()	Outras ()
Zona epileptogênica			
EEG anterior			
EEG no momento da NF			
TC			
RNM			
DAEs em uso		CBZ ()	VPA ()
	Topiramato ()	Ethosuximide ()	PB ()
	PHT ()	Outra ()	

APÊNDICE II

TABELA DA ANÁLISE REGRESSIVA MÚLTIPLA DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AVALIADAS

Model if Term Removed a Based on conditional parameter estimates

Variable		Model Log Likelihood	Change in -2 Log Likelihood	df	Sig. of the Change
Step 1 ^a	Febre	-37.201	.489	1	.484
	SE	-37.721	1.528	1	.216
	HF	-37.016	.118	1	.731
	DS	-37.156	.398	1	.528
	DS * Febre	-37.519	1.124	1	.289
Step 2 ^a	Febre	-37.271	.511	1	.475
	SE	-37.723	1.415	1	.234
	DS	-37.272	.513	1	.474
	DS * Febre	-37.608	1.184	1	.276
Step 3 ^a	SE	-37.850	1.196	1	.274
	DS	-37.652	.800	1	.371
	DS * Febre	-38.494	2.485	1	.115
Step 4 ^a	SE	-38.326	1.357	1	.244
	Febre	-39.444	3.592	1	.054
Step 5 ^a	DS * Febre	-40.506	4.366	1	.033